**Эксеместан ФС**

**Эксеместан**

**Exemestanum Вводится впервые**

6-Метилиденандроста-1,4-диен-3,17-дион



|  |  |
| --- | --- |
| C20H24O2 | М.м. 296,40 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % эксементана C20H24O2 в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание**. Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Растворим в ацетоне, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»).

Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца эксеместана.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика эксместана на хроматограмме раствора стандартного образца эксместана (раздел «Количественное определение»).

**Удельное вращение.** От +290 до +300 в пересчете на сухое вещество (1 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Поляриметрия»).

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используются свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Вода.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Метанол.

*Растворитель*. Ацетонитрил—вода 50:50.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 25 мг (точная навеска) субстанции, прибавляют 15 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, при необходимости охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца эксеместана*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца эксеместана, прибавляют 5 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, при необходимости охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца эксместана и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси Е эксеместана.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 7,5 мг стандартного образца примеси Е эксеместана, прибавляют 5 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, при необходимости охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор андростендиона.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 7,5 мг андростендиона, прибавляют 5 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане до полного растворения, при необходимости охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца эксеместана, 1,0 мл раствора стандартного образца примеси Е эксеместана, 1,0 мл раствора андростендиона и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

спирооксиран 1: (6*R*)-спиро[андроста-1,4-диен-6,2’-оксиран]-3,17-дион; CAS 152764-31-3;

спирооксиран 2: (6*S*)-спиро[андроста-1,4-диен-6,2’-оксиран]-3,17-дион; CAS 152764-24-4;

примесь С: андроста-1,4-диен-3,17-дион; CAS 897-06-3;

примесь E: 6-метилиденандрост-4-ен-3,17-дион; CAS 19457-55-7.

*Хроматографические условия:*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150×4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3,5 мкм;  |
| Температура колонки | 45 °С**;** |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 247 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–35 | 70→40 | 30→60 |
| 35–40 | 40→10 | 60→90 |
| 40–50 | 10 | 90 |
| 50–52 | 10→70 | 90→30 |
| 52–60 | 70 | 30 |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения,раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы и раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений.* Эксеместан – 1 (около 30 мин), спирооксиран 1 – около 0,54; спирооксиран 2 – около 0,61; примесь С – около 0,80; андростендион – около 0,97, примесь Е – около 1,12.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: спирооксиран 2 – 0,91; примесь С – 0,91; андростендион – 0,91; примесь Е – 1,96.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

– *разрешение* (*RS*) между пиками эксеместана и примеси Е эксеместана должно быть не менее 5,0;

*– разрешение* (*RS*) между пиками андростендиона и эксеместана должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика эксеместана должно быть не менее 10.

На хроматограмме раствора сравнения

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) эксеместана должен быть не более 1,5;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика эксеместана, должно быть не более 2,0% (6 определений).

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах (Х) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙25∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙10∙100∙20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙800}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика эксеместана на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика эксеместана на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца эксеместана, мг; |
|  | *Р* | – | содержание эксеместана в стандартном образце эксеместана,%. |

*Допустимое содержание примесей*

– спирооксиран 1 не более 0,15 %;

– спирооксиран 2 не более 0,15 %;

– андростендион не более 0,15 %;

– примесь Е не более 0,15 %;

– любая другая примесь не более 0,10 ;

– суммарное содержание примесей не более 0,50 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжелые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», способ 1). Для определения используют около 0,2 г (точная навеска) субстанции.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Вода.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Ацетонитрил.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 50:50.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) субстанции, прибавляют 15 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца эксеместана.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца эксеместана, прибавляют 15 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия:*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150×4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3,5 мкм;  |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 247 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–15 | 60 | 40 |
| 15–18 | 60→10 | 40→90 |
| 18–28 | 10 | 90 |
| 28–30 | 10→60 | 90→40 |
| 30–35 | 60 | 40 |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца эксместана

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца эксместана:

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) эксеместана должен быть не более 1,2;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика эксеместана должно быть не более 1,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику эксеместана, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Содержание эксеместана C20H24O2 в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на сухое и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙ a\_{0 }∙P∙5∙50∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙5∙50∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика эксеместана на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика эксеместана на хроматограмме раствора стандартного образца эксместана; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца эксеместана, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | Р | – | содержание эксеместана в стандартном образце эксеместана,%. |

**Хранение.** В защищённом от света месте.